

IMPLANTABLE ACTIVE MATERIAL STORAGE MATERIAL**Publication number:** JP4231962**Publication date:** 1992-08-20**Inventor:** BUORUFUGANGU SHIYUTEIRA; GABURIERU GENTOSHIYUU; PEETAA RAITSU; TOOMASU ERUBEN; BUERUNAA TSUERUNAA; KURAUSUPEETAA SHIYUTEFUAN**Applicant:** THERA GES FUER PATENTE**Classification:****- International:** A61K6/033; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61L24/00; A61L27/00; C03C4/00; A61K6/02; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/22; A61L24/00; A61L27/00; C03C4/00; (IPC1-7): A61K6/033; A61L25/00; A61L27/00**- European:** A61K9/00M5D; A61K9/20H2; A61L24/00H2; A61L24/00R4K; C03C4/00B**Application number:** JP19910175967 19910619**Priority number(s):** DE19904019617 19900620**Also published as:** EP0462608 (A1)
 DE4019617 (A1)
 EP0462608 (B1)
 ES2093050T (T3)[Report a data error here](#)**Abstract of JP4231962**

PURPOSE: To provide an active matter storage material which can be implanted, in which the active matter is first emitted at a high emission rate, and then gradually emitted little by little until the storage amount can be completely emitted. **CONSTITUTION:** An active matter storage material contains glass ionomer cement and at least one kind of a chemical treatment agent. It is desirable that this contains at least one kind of polyacid with the average molecular weight of >500, and further water, a carbonate and/or a bicarbonate, or the other foaming agent, and a chelate forming agent may be contained.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-231962

(43) 公開日 平成4年(1992)8月20日

| | | | | |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| (51) int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 序内整理番号 | F 1 | 技術表示箇所 |
| A 61 L 27/00 | F | 7088-4C | | |
| A 61 K 6/033 | | 7019-4C | | |
| A 61 L 25/00 | A | 7088-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

| | | | |
|--------------|---------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平3-175967 | (71) 出願人 | 891059272 テラ パテント - フエルヴアルツングス - ゲゼルシヤフトミット ベシユレンクテル ハフツング THERA PATENT-VERWALT. TUNGS-GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HA FTUNG ドイツ連邦共和国、デー-8091 ゼーフエ ルト 1、グリースベーケ 2 (74)代理人 井理士 新実 健郎 (外1名) |
| (22) 出願日 | 平成3年(1991)6月19日 | | |
| (31) 優先権主張番号 | P 4 0 1 9 6 1 7 . 8 | | |
| (32) 優先日 | 1990年6月20日 | | |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | | |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 インプラント可能な活性物質貯蔵材料

(57) 【要約】

【目的】 活性物質を、最初は高い放出率で放出し、その後、完全に貯蔵量が放出され尽くすまで、少量づつ徐々に放出しうる、インプラント可能な活性物質貯蔵材料を提供する。

【構成】 ガラスイオノマーセメントと少なくとも一種の化学療法剤を併存する活性物質貯蔵材料である。これは、>500の平均分子量をもつ少なくとも一種のポリ酸を含むのが好ましく、更に、水、炭酸塩および/または炭酸水素塩、または他の起泡剤、キレート形成剤等を含んでもよい。

(2)

特開平4-231962

I

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ガラスイオノマーセメントおよび一種以上の化学療法剤を含むインプラント可能な活性物質貯蔵材料。

【請求項2】 (a) フルオロ珪酸アルミニウムガラス、(b) >50.0の平均分子量をもつ少なくとも一種のボリ酸、(c) 任意的な、水、(d) 一種以上の化学療法剤、(e) 任意的な、(a)に対して少なくとも0.1重量%の重炭酸および/または炭酸水素塩、または他の泡剤、および(f) 任意的な、キレート形成剤を含む、請求項1の活性物質貯蔵材料。

【請求項3】 化学療法剤として細胞増殖抑制剤または抗生物質、特にクリンダマイシンおよび/またはジャイレース抑剤剤、活性物質貯蔵材料に対して好ましくは0.1ないし3重量%含むことを特徴とする請求項1または2の活性物質貯蔵材料。

【請求項4】 少なくとも二つの互いに空間的に分離された部分で存在することを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項の活性物質貯蔵材料。

【請求項5】 少なくとも一部分が固体の、好ましくは粉末の形で、また少なくとも他の部分が液体またはペーストの形で存在することを特徴とする請求項4の活性物質貯蔵材料。

【請求項6】 固体部分が成分(a)、(b)および(d)を、そして液体部分が成分(c)および(e)を含むことを特徴とする請求項5の活性物質貯蔵材料。

【請求項7】 固体部分が成分(a)、(b)、(d)および(e)を、そして液体部分が成分(c)および任意的に成分(f)を含むことを特徴とする請求項5の活性物質貯蔵材料。

【請求項8】 請求項1ないし7のいずれか1項による活性物質貯蔵材料の硬化によって得られる成形物。

【請求項9】 一種以上の化学療法剤を含むインプラント可能な活性物質貯蔵材料の調製用としてのガラスイオノマーセメントの用途。

【請求項10】 活性物質貯蔵材料が、(a) フルオロ珪酸アルミニウムガラス、(b) >50.0の平均分子量をもつ少なくとも一種のボリ酸、(c) 任意的な、水、(d) 一種以上の化学療法剤、(e) 任意的な、(a)に対して少なくとも0.1重量%の重炭酸および/または炭酸水素塩、または他の泡剤、および(f) 任意的な、キレート形形成剤を含むことを特徴とする請求項9の用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ガラスイオノマーセメントを使用したインプラント可能な活性物質貯蔵材料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】全身療法がどんどん局所療法に変わって行きつつあることは、よく知られている。それは、全身に掛かる高くてしばしば毒性を示す化学療法剤の投与量の必要なしに、到達しにくい身体部分に高い活性物質水準を達成できるからである。

【0003】DE-C-2022117、251112および2727535は、ゲンタマイシンのような抗生素を含むボリ(メタクリル酸メチル)(PMMA)系の骨セメントを記載している。さらに、PMMAを含む他の抗生物質含有の骨セメントも知られている。例えば、EP-A-0301759はエリスロマイシンを含むPMMA—骨セメントを、DE-A-3542972および3543164はいわゆるジャイレース抑制剤を含むPMMA—骨セメントを記載している。またプレハブの形の上記のPMMA—骨セメントを局所の抗生物質療法に使用することも知られており、これは例えばDE-C-2651441および2727535から引用される。

【0004】焼酸カルシウムのようなセラミックの粗体材料からのジャイレース抑制剤の放出も、例えばD-A-3542972に記載されている。さらに、PMMA系の「セメント」に細胞増殖抑制剤、例えばメトトレキセートを添加することは公知である(例えば、H.ワーリッヒ、E.ディングルダイン「初版—および改訂版異常関節形成術」、発行:エンド・クリニク、ハンブルグ、シュブリングガー、フェルラーク、ベルリン1987年、357ページを参照されたい)。

【0005】1970年代の始めから、歯科治療においてガラスイオノマーセメントが光硬化材料として、また歯冠やブリッジの固定に使用されている(例えば、DE-A-2061513)。この場合、材料は基本のガラス粉と重合性のボリ酸との反応で極めて大きいカルシウム—アルミニウム—ボリ塩マトリックスを生成することによって得られる。その骨セメントとしての使用も公知である(例えば、L.M.ジョンク、C.J.グローベラール、H.ストレイティング、Clin. Mat. 4, 85(1989)を参照されたい)。最後に、ガラスイオノマーセメントを多孔質の発泡した形で骨代替材料として使用することも公知である(例えば、DE-A-3806448を参照されたい)。

【0006】活性物質貯蔵材料すなわち活性物質デボ材料としてのPMMA—骨セメントの使用には、種々の欠点がある。例えば、この材料は相当量の難燃に良くなもないノマーマー、特にメタクリル酸メチル、ならびに未反応の過酸化物および他のジカル形成剤を含んでいる。セメント化の目的のために未硬化の材料を挿入する場合、硬化中に80℃までの硬化温度に達し、これで直ぐ隣の身体組織が破壊されることがある。そのような活性物質およびそれから作られる挿入物からの活性物質の放出は、

50 二三の選ばれた処理によってだけ或る程度達成される。

特開平4-231962

3

始めにかなりの放出があつて、そのあと2ないし30日以内に徐々に少量の放出が連続的に行われるのが望ましい。このあと、活性物質が全く放出されないのが理想的である。PMMA系の活性物質の貯蔵材では、これは満足には達成されなかつた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、先行技術の上記の欠点を回避し、活性物質の最適の放出スペクトルを可能にする活性物質貯蔵材料を提供することを課題とする。驚くべきことに、ガラスイオノマーセメントおよび化学療法剤、特に抗生物質および細胞増殖抑制剤が理想的な組み合わせを与えることがわかつた。これによつて、一方では、高度の初期放出速度が、特にPMMAでは満足な放出速度を与えない。抗生物質の群の代表的なもの、例えばクリンダマイシンでも、達成される。他方、活性物質は、そのあと少しづづ、実質的にはや放出されなくなるまで放出される。この場合一般に活性の活性物質は極めて極性の高いマトリックスから放出されるので、これはなお一層意外である。ガラスイオノマーセメントマトリックス中の活性物質が良好に保持されることがそれ自体期待される。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の対象は、ガラスイオノマーセメントおよび一つ以上の化学療法剤を含むインプラン特許文献である。本発明の活性物質貯蔵材は、好ましくは下記の成分を含む：(a) フルオロ珪藻アルミニウムガラス、(b) 500より大きい平均分子量を持つ少なくとも一種のポリ酸、(c) 任意的な、水、(d) 一種以上の化学療法剤、(e) 任意的な、(e)に対し少なくとも0.1重量%*30

*の量の炭酸塩および／または炭酸水素塩、または他の起泡剤、および(f) 任意的な、キレート形成剤。

【0009】好ましい実施態様においては、本発明の材料は40ないし90重量%の水、10ないし60重量%のポリ酸ならびに0ないし20重量%のキレート形成剤を含む液体部分、および8ないし99.8-80重量%のフルオロ珪藻アルミニウムガラス、0.01ないし重量%の一種以上の化学療法剤および必要に応じて使用される0.1ないし20重量%の炭酸塩および／または炭酸水素塩を含む固体部分から成る。

【0010】別の好ましい実施態様においては、本発明の材料は80ないし100重量%の水ならびに0ないし20重量%のキレート形成剤を含む液体部分、および50ないし94.8重量%のフルオロ珪藻アルミニウムガラス、5.0ないし49.98重量%の炭酸ポリ酸、0.01ないし3重量%の一種以上の化学療法剤および任意的な0.1ないし2.0重量%の炭酸塩および／または炭酸水素塩を含む固体部分から成る。

【0011】さらに、安定剤、例えば安息香酸のような防腐剤、チクソトロピーブ助剤、消毒剤、顎料、レンタルゴン影剤およびその他の充填剤を含んでもよい。本発明の活性物質貯蔵材料は、セメント接合の目的のために可塑性の形で存在するか、又は、好ましくはプレハブ成形物、特に顆粒の形で前記して結合させておく。この場合、発泡した成形物が好ましい。

【0012】可塑性の形で使用的な場合は、化学療法剤を前述の成分に混合する。一つの使用形態は、予め混合した個々の成分から成つてもよい。(a)～(f)の六つの成分は、例えば二つのコンポーネントに下記のように分配することができる。

| | A | B |
|---|-------|-------|
| 1 | a+b+d | c |
| 2 | a+b | c+d |
| 3 | a+d | b+c |
| 4 | a | b+c+d |

キレート形成剤(f)はコンポーネントaまたはBのどちらに混合してもよいが、発泡剤(e)は酸(b)または(f)を含まないコンポーネント中にあるのが好ましい(この制限は、乾燥した組成物には適用されない)。

【0013】本発明の材料を加工するために固体および液体部分を混合すると、ポリ酸とフルオロ珪藻アルミニウムガラスとの反応によって成形物ができる、これはポリ酸と炭酸塩および／または炭酸水素塩との同時反応によって互いに通じた大気孔を有するものになる。

【0014】化学療法剤を成形物に添加するには、例えば上記のように可塑性相に行ってもよく、または予め調製したガラスイオノマーセメント成形物、好ましくは発泡した成形物を化学療法剤と一緒に生物学的に問題ない適当な溶剤で含浸させてよい。溶剤は普通の方法で

成形物のインプラン(挿入)の前に除去することもできる。成形物は、好ましくは顆粒状または球状で、2.0mm以下、好ましくは5mm以下の粒径を有し、特に好ましくは粒径0.5～1.1～2.2～3および3～4mmの範囲である。この成形物は、活性物質貯蔵材として、個々にまたはD-E-C-2-651411から公知のPMMA銀と同じ銀として使用できる。また、ガラスイオノマーセメント系およびPMMA系の活性物質の組み合わせも、特殊な適応のためには可能である。

【0015】本発明によって調製される組成物の可能な適応範囲は、例えば人骨固定の固定、骨の損傷の復元、歯根尖切開の分野での後退性的歯根充填、歯根尖切開の分野での先端チタンまたは金の義歯根の接合、正位の義歯充填の分野でのグッタペルカ義歯の接合または科充填材料としての歯周炎の治療のための抗生物質含有

(4)

特開平4-231962

5

6

セメントである。細胞増殖抑制剤を含むセメントは、例えば外科的な腫瘍の切除のあと骨の孔部の充填に使用することができます。

【0016】抗生物質を含む成形物または顆粒は、骨の損傷の復元に使用でき、例えば頭蓋骨の微創で、感染した乳様突起の孔の充填、頭白の修正における大きい損傷の充填、ならびに保育歯科の分野で深部カリエスの治療のための底部充填に、または骨および柔軟部分の感染の場合は部品または接着剤として、公知のP MMA鎖と併用して使用される。

【0017】細胞増殖抑制剤を含む成形物または顆粒は、外科的または低体温外的な腫瘍の切除のあと骨の損傷の復元および/または充填に有利に使用できる。ブレハブ(予め製造された)成形物と可塑性に混ぜたセメントとの併用も有用である。この場合、適切な位置によって、成形物およびセメントは、同一または異なる活性物質の組み合わせを含むことができる。本発明による材料で調製できる多孔性の成形物は、使用前に表面を軽く研磨して、できた気泡に自由に剥離できるようになることができる。

【0018】本発明の材料によって、ヒドロキシアバタイトのような生体適合性のよい材料の長所と充填剤入りのポリアクリル酸エチルの良い適用性とを結び付けることができ、この場合、吸収性の物質の添加、強酸の使用、毒性学的に危険なモードおよび硬いセラミックやガラスの困難な成形などの欠点を甘受する必要がない。

【0019】本発明の材料を用いて、ベースト状の組成物を、骨代替物として使用するために混合でき、これは、手術中に外科医によって、簡単に、また切削器具で加工することもなしに、通常の形状に仕立てることができ、*20

* または直接骨の損傷部に充填し、そのあと骨の中で硬化させることもできる。その多孔性によって、骨物質が間を鍛って成長でき、また硬化反応に際して、酸の作用によっても湿度ピークによっても拘束の骨物質が損傷を受けない適合性の良い骨代替品が得られる。

【0020】使用する炭酸塩および/または水素炭酸塩の粒径および量によって、また炭酸塩と使用するポリ酸の溶解性の選択によって、多孔性は影響を受ける。多孔度が周囲の骨物質、特に海綿質と同じとき、理想的に骨代替品が開闢できる。

【0021】本発明の材料の製造の成分は、例えばDE-A-3407648に記載されているように、投与器具(例えばカプセル)に予め投与量を入れて使用することができる。この投与器具においては、粉末成分はカプセル内部にあり、液体成分はカプセル壁のところのクリッショ内にある。使用の前に、クリッショ内の内容物は一特殊な活性化剤でカプセル壁の穴を通してカプセル内部に押さえつけられる。凝集によって内容物は均一に混合される。材料をカプセルから直接骨の孔に入れることができる。この使用法では、ガラスおよび炭酸塩および/または水素炭酸塩を粉末でカプセル内部に貯蔵し、ポリ酸水溶液および場合によりキレート形成剤を液体成分としてクリッショ内に含ませるのが有利である。

【0022】成分(a)としては、DE-A-2061518およびE-P-A-0023013に記載されたフルオロ珪酸カルシウムアルミニウムガラスおよびE-P-A-0241277に記載されたフルオロ珪酸ストロンチウムアルミニウムガラスが使用できる。本発明に使用されるフルオロ珪酸アルミニウムガラス粉は、酸素の他に好ましくは下記から成る：

| 成分 | 下記として計算 | 重量% |
|-----|---------------------------------|-------|
| S i | S i O ₄ | 20~60 |
| A l | A l ₂ O ₃ | 10~50 |
| C a | C a O | 0~40 |
| S r | S r O | 0~40 |
| F | F | 1~40 |
| N a | N a ₂ O | 0~10 |
| P | P ₂ O ₅ | 0~10 |

この場合、少なくとも1重量%のC a Oおよび/またはS r O、ならびに、酸化物として計算して総計0ないし20重量%のB、B i、Z n、M g、S n、T i、Z r、L aまたは他の3価のランタノイド、K、W、G eならびに性質を損なわざる化学的に危険のない他の添加物として計算して計算する。

| | |
|---|----------|
| S i、S i O ₄ として | 25~50重量% |
| A l、A l ₂ O ₃ として | 10~40重量% |
| C a、C a Oとして | 0~35重量% |
| S r、S r Oとして | 0~35重量% |
| F | 5~30重量% |
| N a、N a ₂ Oとして | 0~8重量% |
| P、P ₂ O ₅ として | 1~10重量% |

剤を含まねばならない。10ないし20重量%のしわO₂の添加によってガラスはレンゲン可視性にすることができる。

【0023】粉末粒子は下記から成るのが有利である：

(5)

特開平4-231962

7

この場合、少なくとも10重量%のCa (CaOとして計算) やおよび/またはSr (SrOとして計算) 、ならびに、0~10重量%のB₂O₃、B₄O₇、ZnO、MgO、SnO₂、TiO₂、ZrO₂、La₂O₃、または他の3価のランタノイドの酸化物、K₂O、W₆

Si、SiO₂としてAl、Al₂O₃として

Ca、CaOとして

F

Na、Na₂OとしてP、P₂O₅として

本発明に使用されるガラス粉は、少なくとも1μm、好ましくは少なくとも3μmの平均粒径(重量平均)を有する。平均粒径(重量平均)は、1~20μm、好ましくは3~15μm、特に好ましくは3~10μmである。粒子は、1.0~5.0μm、好ましくは1.0μm、特に好ましくは5.0μmの最大粒径を持つ。

【0025】こうして得られた粉末は、つぎに、必要に応じて、ヨーロッパ特許0 2 3 0 3 0 1 3による表面処理にかけられる。この場合ガラス粉は、好ましくは溶浴で表面処理する。この場合、酸性基を含む物質、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、プロピオビン酸または過塩素酸が使用され、これらは可溶性のカルシウム塩またはストロンチウム塩を形成する。酸は、0.1ないし1.0重量%、好ましくは0.5ないし3重量%の濃度で使用される。相当する反応時間の後、粉末は溶被から分離され、実質的に可溶性のカルシウムまたはストロンチウム塩が粉末粒子の表面に見られないように、充分に洗浄される。

【0026】成分(b)として使用されるポリ酸は、ガラスイオノマーセメント粉の調製において公知のポリカルボン酸、例えばポリマレイン酸、ポリアクリル酸、ポリイコノン酸などにそれらの混合物、または共重合物、特にEP-B-0 0 2 4 0 5 6で公知のマレイン酸-アクリル酸-共重合物および/またはアクリル酸-イタコン酸-共重合物である。本発明に使用されるポリカルボン酸の平均分子量は、500より大きい。好ましくは、平均分子量は1000ないし2000。特に好ましくは3000ないし5000である。ポリカルボン酸は、好ましくは成分(a)に対し5ないし50重量%の濃度で使用する。

【0027】ポリ酸としてはポリホスホン酸、例えばポリビニルホスホン酸も適している。このポリホスホン酸で上記のポリ酸の全部または一部を置き換えるてもよい。

【0028】使用前の骨代替材料の高い貯藏安定性を得るために、防腐剤、例えば安息香酸を特に乾燥ポリ酸に添加するのが推奨される。

【0029】成分(f)としては、DE-A-2 3 1 9 7 1 5に記載されたようなキレート形成剤を含むことができる。キレート形成剤としては酒石酸を使用するの

* Os₂、GeO₃ならびに性質を損なわざる生物学的に危険のない他の添加剤を含むねばならない。

【0024】特に好ましく使用される粉末は下記を含む:

2.5~4.5重量%

2.0~4.0重量%

1.0~3.0重量%

1.0~3.0重量%

1~8重量%

1~10重量%

が好ましい。

【0030】起泡性成分(e)としては、すべての炭酸塩および/または炭酸水素塩が適しており、これらは、必要に応じてキレート形成剤も含むボリ酸水溶液に、少なくとも一部可溶であるのが好ましい。好ましく使用されるのは、アルカリおよび/またはアルカリ土類金属の炭酸塩および/または炭酸水素塩のような生物学的に調和性のある炭酸塩である。特に好ましいのは、マグネシウム、カルシウムおよびストロンチウムの炭酸塩および炭酸水素塩である。

【0031】起泡性成分(e)として使用できる炭酸塩および/または炭酸水素塩は、好ましくは成分(a)に対して0.1ないし2.0重量%の濃度で使用する。0.5ないし5重量%の使用が好ましく、特に好ましいのは1ないし3重量%である。さらに、他の起泡剤も使用でき、この場合DE-A-3 9 2 7 9 8 4の全内容を参照され。

【0032】起泡剤としては、成形物の調製時に起泡するのに適したすべての材料が好適である。すなわち、例えば界面活性剤および/または乳化剤の添加と気体(例えば空気)攪拌のもとに液体成形(H₂OまたはH₂O+酸)、安定な泡を作り、これがつぎに他の成分(例えばガラス)を加えることができる(例えば、ウルマンス・エンクロベディー・デル・テニッション・ヘミー、22巻、463ページ、フェルラーク・ヘミー、4版、1982年を参照されたい)。その他、金屬水素化物、特に水素化鈷ナトリウムが適しており、これはプロトン(水または酸)と作用して水素の発生のとともに硬化中のペーストの発泡を行なう。

【0033】気泡形成の他の可能性としては、気体、例えばCO₂またはSO₂、の水溶液を使用し、この気体がヒメント製造時の酸の添加で放出されて起泡が行われる方法である。

【0034】また、過酸化物、例えばH₂O₂、を添加することもでき、これは酸の添加または金属触媒による分解と酸素の発生のとともに起泡が行われる。すなわち、例えばセメントの混合にH₂O₂水溶液を使用し、相当する量のFe₂SO₄を粉末に添加し、つぎに両成分を混和して酸素を発生させ起泡を行なふことも可能であ

(6)

特開平4-231962

10

る。

【0035】他の起泡剤は、固体の有機推進剤、例えばアゾカルボニアミド、アノビス(イソブチロニトリル)、ジフェニルオキシドージスルホン酸ヒドラジドまたはN-ニトロソ化合物、固体の無機推進剤、液体の推進剤、例えば炭化水素またはハログン化炭化水素および気体の推進剤、例えば N_2 、 CO_2 および空気のような推進剤である。

【0036】固体および液体の起泡剤は、普通全混合物に対して0.1ないし6.0重量%、特に好ましくは0.1ないし2.0重量%の濃度で使用され、気体の起泡剤は、全混合物に対して5ないし9.0重量%、好ましくは1.0ないし6.0重量%の量で使用される。

【0037】成分(1)に対する成分(c)の重量比は、好ましくは少なくとも3:1、特に好ましくは少なくとも1:0.1の重複比である。

【0038】炭酸塩および/または炭酸水素塩は、0.1ないし2.00μm、好ましくは1ないし1.00μm、全く特に好ましくは5ないし50μmの平均粒径を有するのが好ましい。

【0039】炭酸塩および/または炭酸水素塩の溶解性は、陽イオンの選択によって調整できる。それは、起泡過程が硬化の開始まで続くよう割当てられねばならない。急速な硬化が望ましい場合は、易溶性の炭酸アルカリおよび/または水素炭酸アルカリの選択が推奨され、ゆっくりした硬化には難溶性の炭酸塩および/または炭*

*炭酸水素塩の選択が推奨される。

【0040】本発明の目的に適した化学療法剤(d)は、例えば細胞増殖抑制剤、特にストレキセート、ビンクリスチン、シスプラチン、シクロボスマイドまたは抗生物質、特にジャイレス抑制剤、例えばシプロフロキサシン、オフロキサン、ノルフロキサンおよびその塩、ならびにアミノグリコド抗生物質、特にリンコマイシンの種類である。全く特に好ましいのは、クリングマイシンおよびリンコマイシンならびにその塩および誘導体である。個々の適応範囲に最適に供給するためには、多くの活性物質の組み合わせも適している。適当なジャイレス抑制剤に関しては、W. シュティレ、F. A.C.、6~10巻、1987年、1575~1583ページを参照されたい。そこに記載された化合物はすべて考慮される。

【0041】化学療法剤の濃度は、活性物質貯蔵材料の総重量に対して最高10重量%、好ましくは最高3重量%の範囲にある。特に好ましいのは、0.1ないし3重量%の範囲である。高い投与量の場合、ガラスイオ

20 ノマーセメントまたはそれから調製されるインプラント(神入物)の機械的性質は損なわれる。

【0042】

【実施例】すべての実施例において、表1に示す酸化物組成を持つフルオロ硅酸カルシウムアルミニウムガラス粉を使用する。

表1

| | |
|---|----------|
| S ₁ 、S ₁ O ₄ として | 3.3、8重量% |
| Al、Al ₂ O ₃ として | 2.8、3重量% |
| Ca、CaOとして | 1.4、4重量% |
| Na、Na ₂ Oとして | 2.6、6重量% |
| P、P ₂ O ₅ として | 6.7重量% |
| F | 1.7、3重量% |

【0043】実施例1

表1のガラス粉100重量部を、1.1重量部のクリングマイシン-塩酸塩(0.97gのクリングマイシンに相当する)と均一に混合して、粉末混合物1を得る。H₂O 50重量%、アクリル樹脂およびマレイン酸の共重合物(1:1、平均分子量7000)40重量部、酒石酸9、1重量部および安息香酸9、9重量部を混ぜて均一な溶液1とする。2.6重量部の粉末混合物1と1重量部の溶液1とを30秒以内に均一に混合する。この材料は4分の加工時間を有する。この時間内に直径0.6

c.m.、高さ1.2c.m.の円筒形の成形物を調製する。調製の20分後に、これをpH7.4、37°Cの磷酸緩衝液5ml中に入れ、溶出させる。一定の時点で、全溶出液を交換した。溶出液中の活性物質の含有量を、バイオアッセイで寒天平板試験として定義した。クリングマイシンの種指示菌は、ストレプトミセス・アウレウス

40 ATCC 25923であった。ガラスイオノマーセメントからのドーピなしの試験片(クリングマイシンの添加なし)は、抑制部分を生じなかった。

表2

| ガラスイオノマーセメントからのクリングマイシンの放出 | |
|----------------------------|---------|
| 取出点時(日) | 放出量(μg) |

| | |
|----|------|
| 1 | 2.00 |
| 3 | 8.2 |
| 6 | 8.0 |
| 14 | 7.8 |

(7)

特開平4-231962

II

| | |
|-----|-----|
| 2 8 | 7 4 |
| 3 5 | 2 0 |

35日後の回収率は約12%（累積絶対放出量）である。この材料は、骨セメントとして検めて適している。これは骨物質に非常に良く流れ込み、骨に良好な接着性を有する。セメントの圧縮強度は123MPa、曲げ強度は20MPaである。

【0044】実施例2

表1に示したガラス100重量部およびケリンドマイシン-塩酸塗2、5重量部（純クリンダマイシン2、2部に相当する）ならびに炭酸カルシウム（マルク社、平均粒径<40μm）2重量部を処理して均一な粉末混合物IIを得る。実施例1に述べたボリカルボン酸35重量*

*部、安息香酸0、9重量部および蒸留水64、1重量部を処理して均一な溶液IIを得る。2重量部の粉末混合物IIと1重量部の溶液IIを30秒以内に均一に混合する。実施例1に述べたように、円筒形の成形物を調製する。炭酸カルシウムの添加によって、この材料は発泡し、開放気孔の発泡セメントができる。これは顆粒にもすることができます。この材料は、骨の損傷の充填や圧迫荷重の導入物の接合に検めて適する。実施例1に述べたように、円筒形の試験片をpH7、4の磷酸緩衝液中で溶出し、抗生物質の含有量をバイオアッセイで表3に示す。放出時点において測定した。

表3
発泡ガラスオーバーセメントからケリンドマイシンの放出

| 放出時点(日) | 放出量(μg) |
|---------|---------|
| 1 | 1800 |
| 2 | 120 |
| 7 | 190 |
| 14 | 40 |
| 28 | 25 |
| 35 | <10 |

総回収率は72%である。この材料は活性物質と非常に適している。それは最初の24時間以内に多量の活性物質を放出し、最終的に測定可能な量の抗生物質が放出されなくなるまで、少量のそれ以上の放出が継続してさらに何週間か続けられる。

【0045】

【発明の効果】本発明の製品は、インプラント可能な製

品であり、抗生物質等の活性物質を、最初は高い放出率で放出し、その後、完全に貯蔵量が放出され尽くすまで、少量づつ放出しうるものである。従って、本発明の製品を歯科治療、骨セメントなどに使用した場合、活性物質等の活性物質を、局所的に、非常に効率よく、作用させることができる。

フロントページの続き

(72) 発明者 ヴォルフガング シュティラ
ドイツ連邦共和国、デー・6000 フランク
フルト/マイン、テープリツシユトラー
セ 7

(72) 発明者 ガブリエル ゲントシュー
ドイツ連邦共和国、デー・6000 フランク
フルト/マイン、アルトケーニヒシュト
ラーゼ 19

(72) 発明者 ベーター ライツ
ドイツ連邦共和国、デー・6053 オーベル
トシャウゼン、ハイドンシュトラーゼ 5

(72) 発明者 トーマス エルベン
ドイツ連邦共和国、デー・6200 ヴィース
バーデン、フォン・レイデン・シユトラー
セ 11

(72) 発明者 ヴェルナー ツエルナー
ドイツ連邦共和国、デー・8031 オーベル
フアツツィホーフエン、アム ジースト
ニヒトゲルン 3

(72) 発明者 クラウス・ベーター シュテファン
ドイツ連邦共和国、デー・8031 ゼーフェ
ルト、ハウプトシュトラーゼ 35 アー